ane Medical Library

Aus der ersten Medizinischen Universitätsklinik
Vorstand: Prof. Dr. W. Stepp

Untersuchungen über die Funktion des Vitamins B 1 im Kohlehydratstoffwechsel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hyman Schneider
aus New York, U.S.A.

1936

Bayerische Druckerei & Verlagsanstalt G.m.b.H., München, Müllerstraße 27

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität in München

Meinen lieben Eltern
und meinem lieben Bruder Mitchel

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153312_0080

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

II. Störungen des Kohlehydratstoffwechsels bei B-Komplex-Mangel bzw. bei B 1-Avitaminose.
   A. Blutzucker
   B. Glykogen
   C. Zuckertoleranz.

III. Wirkung von B-Komplex bzw. B 1-Zufuhr bei avitaminotischen Tieren auf:
   A. Blutzuckerspiegel
   B. Leberglykogengehalt.

IV. Wirkung von Insulin auf den Zuckerstoffwechsel bei avitaminotischen Tauben.

V. Wirkung von Vitamin B-Komplex bzw. B 1-Ueberschuß auf den Zuckerstoffwechsel bei normaler Ernährung.

VI. Wirkung von gleichzeitigem Ueberschuß von Vitamin B-Komplex bzw. Vitamin B 1 + Glukose auf den Zuckerstoffwechsel.

VII. Eigene Versuche:
   A. Einleitung
   B. Versuchsanordnung
   C. Bestimmungsmethoden
   D. Tabellarische Zusammenfassung.

VIII. Besprechung und Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

IX. Literaturverzeichnis.

Einleitung.

In Asien und in den Tropen ist schon lange eine Krankheit bekannt, die Beriberi genannt wurde und der jährlich Tausende zum Opfer fielen und noch fallen. Ihre Aetiologie blieb lange Zeit unbekannt. Von verschiedenen Aerzten wurde sie auf die fast ausschließliche Ernährung mit poliertem Reis zurückgeführt. Im Jahre 1897 machte nun Eijkmann in Java die Beobachtung, daß Tauben, die ausschließlich mit poliertem Reis ernährt wurden, in 2 bis 4 Wochen ein eigentümliches, der Beriberi ähnliches Krankheitsbild boten. Nach anfänglichem, gutem Appetit wurde immer weniger Nahrung aufgenommen. Bald gesellte sich Durchfall hinzu und die Tiere magerten ab. Im weiteren Verlauf traten Zwangsbewegungen des Kopfes und zum Teil des ganzen Körpers auf. Endlich kam es zu Lähmungen und nach einigen Tagen zum Tod. Eijkmann sprach die Vermutung aus, daß neben den Hauptnährstoffen noch ein anderer, unbekannter Faktor, der in der Reisschale enthalten sein mußte, für die Erhaltung des Lebens unentbehrlich sei. Schon früher hatte Lunin (1881) in Bunges Laboratorium in Basel auf Grund eigener Versuche und anknüpfend an Fütterungsversuche von Forster den Schluß gezogen, „daß in der Milch außer Kasein, Fett, Milchzucker und den Salzen noch andere Stoffe vorhanden sein müssen, welche für die Ernährung unentbehrlich sind". Weitere experimentelle Arbeiten über die Auswirkung bestimmt angeordneter Ernährungsversuche erbrachten in der Tat den Beweis dafür, daß eine ganze Reihe verschiedenartiger, spezifischer Stoffe für einzelne Lebensfunktionen, wie Wachstum, Fortpflanzung, ja für die Erhaltung des Lebens überhaupt, eine entscheidende Rolle spielen.

1909 konnte Stepp zeigen, daß weiße Mäuse nicht am Leben erhalten werden konnten, wenn sie eine von ihren alkohol-ätherlöslichen Substanzen befreite, im übrigen ausreichende Nahrung erhielten. Damit war der erste Schritt zur Entdeckung des wichtigen, fettlöslichen Vitamins A getan. Hopkins in England bestätigte diese Untersuchungen von Stepp und baute sie weiter aus. 1911 fand C. Funk in der Hefe ein Mittel, das gegen Beriberierkrankung einen vollständigen Schutz bot. Er nahm als den in ihr enthaltenen krankheitsverhütenden Stoff eine stickstoffhaltige Pflanzenbase an und bezeichnete sie als Vitamin. Der Buchstabe B wurde hinzugefügt, als man verschiedene Wirkstoffe unterscheiden lernte. In

der Bemühung dieses Vitamin rein darzustellen, kam man zu der Erkenntnis, daß das in Hefe und anderen Pflanzen nachgewiesene Vitamin kein einheitlicher chemischer Körper, sondern ein Gemisch wasserlöslicher, stickstoffhaltiger schwer trennbarer Stoffe war. In der Folgezeit konnten eine ganze Reihe von B-Vitaminen isoliert und ihre Wirkungsweise im einzelnen näher erforscht werden.

Windaus in Deutschland und Williams und Watermann in Amerika klärten in den letzten Jahren die chemische Zusammensetzung für das Vitamin B 1 auf und wiesen nach, daß es als einziges der bekannten Vitamine schwefelhaltig ist. Es wurde als antineuritisches Vitamin bezeichnet, da bei seinem Fehlen die typischen Erscheinungen der Beriberi auftreten und anderseits manifeste Beriberi bei Mensch und Tier durch Zugabe von Vitamin B 1 geheilt wird.

Schon Funk hatte die Vermutung ausgesprochen, daß das Vitamin B Beziehungen zum Kohlehydratstoffwechsel besitzt, weil er fand, daß Kohlehydratzufuhr die Symptome der Beriberi verstärkt. Spätere Versuche erwiesen die Richtigkeit dieser Vermutung.

Zuerst seien die bisher in der Literatur niedergelegten Ergebnisse des Zuckerstoffwechsels bei avitaminotischen Tieren besprochen.

Störungen des Kohlehydratstoffwechsels bei B-Komplex-Mangel, bzw. B 1-Avitaminose.

Blutzucker bei B-Komplex-Mangel.

Taubenversuche:

Fischer (1925) verfolgte das Verhalten des Blutzuckers bei B-Komplex avitaminotischen Tauben und Hühnern. Er stellte am Anfang des Vitamin B-Entzuges in der Nahrung ein leichtes Absinken, später dagegen ein Ansteigen zur oberen Normalgrenze und endlich während des Krampfstadiums sogar erhöhte Blutzuckerwerte fest. Randoin und Leslesz fanden in allen Stadien der B-Komplex-Avitaminose eine Vermehrung des Blutzuckers, die im Krampfstadium am höchsten war. Ueber ähnliche Ergebnisse berichten Collazo und Bayo, Otero, Marrian, Baker, Drummond und Woollard, Bierry und Kollmann.

Rattenversuche:

Eggleton und Groß untersuchten die Blutzuckerverhältnisse bei B-Komplex avitaminotischen Ratten. Gegenüber normal ernährten Tieren treten bis kurz vor dem Tode keine wesentlichen

Aenderungen auf; dann kommt es zu einer Blutzuckersenkung, die als Folge der Unterernährung aufgefaßt wird. Drummond und Marrian sahen nach anfänglicher, mäßiger Steigerung des Blutzuckerspiegels, die sie mit einer Hypertrophie der Nebennieren erklärten, später mit Absinken der Körpertemperatur eine Blutzuckerverminderung. Sure, Barnett und Smith beobachteten in allen Stadien der Vitamin B-Komplex-Krankheit eine Hypoglykämie. Rose, Stucky und Mendel fanden im Anfang normale, nach einigen Wochen erniedrigte, gegen Ende leicht erhöhte Blutzuckerwerte und beziehen diese Schwankungen weniger auf den Vitamin B-Komplex-Mangel als auf die schlechte Nahrungsaufnahme.

Blutzucker bei B 1-Avitaminose.

Bell stellte bei B 1 avitaminotischen Tauben eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels fest. Dagegen beobachtete sie bei Ratten nie Erhöhung des Blutzuckerspiegels über die Norm.

Aus den angeführten Untersuchungen über Vitamin B-Komplex-Mangel und B 1-Avitaminose geht folgendes hervor:

Bei Tauben, die an Vitamin B-Komplex-Mangel und auch denen, die an B 1-Avitaminose leiden, sind fast immer erhöhte Blutzuckerwerte zu beobachten. Dagegen zeigen Ratten mit Vitamin B-Komplex-Mangel entweder leicht erhöhten, normalen oder erniedrigten, B 1 avitaminotische Ratten normalen Blutzucker. Die beiden Tierarten verhalten sich also sowohl bei B-Komplex-Mangel wie bei B 1-Avitaminose bezüglich ihres Blutzuckerwertes verschieden. Uebrigens beobachtete Okamota bei Kaninchen in Uebereinstimmung mit den Tauben eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels bei B-Komplex-Mangel in der Nahrung.

Glykogengehalt der Leber bei B 1 bzw. B-Komplex-Mangel.

Glykogen bei B-Komplex-Mangel.

Bei Tauben, die an Vitamin B-Komplex-Mangel litten, wurde neben annähernd normalen Werten (Randoin und Leslesz) mehrfach eine deutliche Verminderung des Glykogens in der Leber gefunden. Die gleichen Untersuchungen an Ratten, die unter Vitamin B-Komplex freier Nahrung standen, ergaben entweder keinen Unterschied gegenüber normalen Tieren (Drummond und Marrian), in der Mehrzahl jedoch ein deutliches Absinken des Leberglykogens (Sure, Barnett und Smith; Overbeck und Westenbrink; Jonata; Eggleton und Groß).

Glykogen bei B 1-Avitaminose.

Abderhalden ermittelte bei B 1 avitaminotischen Tauben im Krampfstadium eine starke Anhäufung von Glykogen in Leber, Herz- und Skelettmuskel. Zusammen mit Wertheimer hat Abderhalden später gefunden, daß bei B 1 avitaminotischen Tauben vor Beginn der Krampferscheinungen in der Leber 6,3% Glykogen, im Herzmuskel 0,30% vorhanden ist. In weiteren Versuchen wurde festgestellt, daß bei B 1 avitaminotischen Tauben der Leberglykogengehalt auch bei Fehlen der Kohlehydrate in der Nahrung beträchtlich gegenüber normalen Tieren erhöht ist. Bei gleichen Untersuchungen an B 1 avitaminotischen Ratten beobachteten Overbeck und Westenbrink keine Erhöhung des Leberglykogens.

Es findet sich also bei Vitamin B-Komplex-Mangel in Tauben- und auch Rattenversuchen eine Verminderung des Leberglykogens. Dagegen zeigt sich bei B 1 avitaminotischen Tauben eine eindeutige Vermehrung des Leberglykogens, während Ratten bei derselben Störung normale Glykogenwerte aufweisen. Daraus geht hervor, daß Vitamin B-Komplex in anderer Weise als Vitamin B 1 in den Kohlehydratstoffwechsel einzugreifen scheint.

Daß tatsächlich zwischen Vitamin B-Komplex bzw. B I-Vitamin und Kohlehydratstoffwechsel eine Abhängigkeit besteht, wurde außerdem bewiesen durch andere Beobachtungen:

Bei B-Komplex und Vitamin B 1 armen Tauben wie Ratten stellte sich heraus, daß durch erhöhte Kohlehydratzulagen zur Nahrung die Symptome der Beriberi in kürzerer Zeit auftraten als bei entsprechenden Tieren mit kohlehydratarmem Futter (Gudjansson, Janoskaja, Miyake, Randoin und Lecoq, Tscherkes, Fischer). Dagegen verzögerte sich der Ausbruch von Beriberi bei kohlehydratfreier Kost ganz erheblich (Randoin und Simmonet, Gudjansson). Endlich konnte durch vermehrte Kohlehydratzulage zum Futter bei sonst ausreichend mit Vitamin B-Komplex ernährten Tieren Beriberi hervorgerufen werden (Evans und Lepkovsky, Randoin und Lecoq).

Abderhalden und Wertheimer konnten in ihren Taubenversuchen, bei denen sie Glukose zusätzlich gaben, diese Tatsache bestätigen, und heben ebenfalls hervor, daß nach Zufuhr von Glukose zur gewöhnlichen Körnernahrung vor allem die Symptome der B 1-Avitaminose auftreten. Sie schließen daraus, daß erhöhte Glukosezulagen zur normalen Nahrung von Tauben einen erhöhten Verbrauch von Vitamin B 1 bedingen bzw. daß Vitamin B 1 für den Kohlehydratstoffwechsel die wichtigste B-Komplex-Komponente ist. Die Forscher konnten weiterhin zeigen, daß bei Verwendung von anderen Zuckerarten als Glukose, z. B.

Galaktose, Laevulose, Rohrzucker usw., wohl ein Beriberi (B 1-Avitaminose) ähnliches Krankheitsbild entsteht, das jedoch durch Zufuhr von Vitamin B 1 oder Vitamin B-Komplex nicht oder nicht vollständig geheilt werden kann. Damit war erwiesen, daß Vitamin B-Komplex und besonders Vitamin B 1 bei gesteigerter Kohlehydratzufuhr einem erhöhten Verbrauch unterliegen.

Wie verwickelt die Gesamtstoffwechselverhältnisse liegen, zeigt eine weitere mehrfach gemachte Beobachtung; erhöhte Fettzulage verzögert bei avitaminotischen Tieren den Ausbruch von Beriberi ganz erheblich, und zwar sowohl bei B-Komplex-Mangel (Evans und Lepkovsky, Vogt-Möller, Tscherkes und Guha) wie bei B 1-Avitaminose (Westenbrink, Evans und Murphy). Dagegen hat Eiweiß auf den Vitamin B-Komplex bzw. Vitamin B 1-Bedarf keinen Einfluß (Guha, Prunty-Roscoe).

Zuckertoleranz bei B-Komplex-Mangel und B 1-Avitaminose.

Zur Prüfung der Zuckertoleranz bei B-Komplex-Mangel wurden Blutzuckerbestimmungen nach Glukosebelastung durchgeführt. Nitzescu und Benetato fanden bei Tauben unter Vitamin B-Komplex-Mangel schon vor Ausbruch der typischen avitaminotischen Störungen eine verminderte Kohlehydrat-Toleranz, die nach Heilung wieder normal wurde. Obwohl Buraek und Cowgill an Hunden auch eine herabgesetzte Glukosetoleranz feststellten, bezogen sie diese weniger auf den Vitamin B-Komplex-Mangel als auf die in deren Gefolge auftretende Inanition. Lepkovsky, Wood und Evans verwendeten unter Vitamin B-Komplex leidende Ratten bei ihren Zuckerbelastungsproben. Bis zum Ausbruch von Beriberi war die Toleranz für Glukose die gleiche wie bei normal ernährten Kontrolltieren. Dann allerdings war die Toleranz deutlich herabgesetzt. Diese Tatsache könnte man so erklären, daß bei Ratten erst nach völliger Erschöpfung der Vitamin B-Komplex-Bestände eine veränderte Zuckerstoffwechsellage hervorgerufen wird.

Westenbrink und Overbeck machten an B 1 avitaminotischen Ratten Glukosebelastungsversuche, führten aber keine Blutzuckerbestimmungen aus, sondern ermittelten den Glykogengehalt der Leber. Sie fanden die Glykogenmenge in der Leber gegenüber normalen Ratten nicht verändert. B 2-Komplex frei ernährte Ratten zeigen ebenfals keine Veränderungen des Leberglykogengehaltes.

Ein Moment muß bei all diesen Untersuchungen berücksichtigt werden, worauf Verzar besonders hinwies. Er beobachtete bei avitaminotischen Ratten, daß die Resorption von in den Magen eingebrachter Glukose im Gegensatz zu Normaltieren deutlich ver-

langsamt war. Gal bestätigte diese Beobachtung. Unter B-Komplex-Mangel resorbierten Ratten von 1 g in den Magen eingeführter Glukose in 1 Stunde auf je 100 g Gewicht nur 88 mg gegenüber 219 mg der normal ernährten Kontrolltiere. Derartige Befunde mahnen zu einer erhöhten Kritik der oben angeführten Ergebnisse.

Die Wirkung des B 1- bzw. B-Komplex-Entzuges auf die Zuckertoleranz scheint bei der gleichen Tierart Schwankungen zu unterliegen. Im Durchschnitt läßt sich nach den verschiedenen Untersuchungen eine Verminderung der Blutzuckertoleranz feststellen. Sie kann verschiedene Ursachen haben, nämlich Vitamin B 1-Mangel im Blut oder schlechte Nahrungsaufnahme und mangelhafte Resorption.

Wirkung von B-Komplex bzw. B 1-Zufuhr auf den Blutzuckerspiegel und Leberglykogengehalt bei avitaminotischen Tieren.

Neben der Beriberi heilenden Wirkung von Vitamin B-Komplex bzw. Vitamin B 1 wurden schon frühzeitig ihrem Einfluß auf den durch B-Komplex bzw. B 1-Mangel veränderten Zuckerstoffwechsel Untersuchungen gewidmet.

Veränderungen des Blutzuckers.

An B-Vitamin-Komplex-Mangel leidenden Tauben wie an Ratten zeigt sich ein bedeutender Einfluß auf den Blutzuckerspiegel bei B-Komplex-Zufuhr. Die erhöhten Blutzuckerwerte bei avitaminotischen Tauben sinken unter B-Komplex-Zufuhr (Fischer, Pierry und Kollmann) und kehren sogar bis zur Norm zurück (Collazo und Bayo). Bei erkrankten Ratten, die eine Hypoglykaemie aufweisen, steigt der Blutzucker (Sure, Barnett und Smith).

Veränderungen des Glykogens.

Collazo und Bayo sahen die Glykogenverarmung bei B-Komplex-avitaminotischen Tauben unter Vitamin B-Komplex-Zufuhr zur Norm zurückkehren. Die gleichen Autoren stellten bei Verwendung reinen Vitamins B 2 eine Vermehrung und Speicherung von Glykogen in Leber und Muskel bei Tauben fest, während Campanacci und Ricci den herabgesetzten Glykogengehalt der Leber an gleichen Tieren nicht beeinflußt, aber eine deutliche Zunahme des Muskelglykogens fanden. Bei der Betrachtung dieser Ergebnisse bei Vitamin B 2-Zufuhr erhebt sich die Frage: hat Vitamin B 2 tatsächlich einen Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel oder ist die durch Vitamin B 2 herbeigeführte Erhöhung des Glykogengehaltes in der Leber nur durch den Mangel an Vitamin B 1 bedingt?

Abderhalden und Wertheimer riefen bei Tauben durch Glukosezulage bei Normalkost eine B 1-Avitaminose hervor; in Leber, Herz- und Skelettmuskulatur stellten sie dabei nach Tötung im Beginn des Krampfstadiums eine Glykogenhäufung fest. Erhielten die Tauben in diesem Stadium Vitamin B 1, so zeigte sich in Leber, Herz- und Skelettmuskulatur eine deutliche Glygogenminderung. Die Autoren kommen damit zu dem Schluß, daß Vitamin B 1 ausschlaggebende Bedeutung für den Zuckerstoffwechsel hat. Overbeck und Westenbrink stellten bei avitaminotischen Ratten einen verminderten Glykogengehalt in der Leber fest, während nach 6—8wöchentlicher Zulage von Vitamin B 1 die Glykogenbildung in der Leber normal befunden wurde.

Wirkung von Insulin auf den Zuckerstoffwechsel avitaminotischer Tauben.

Fischer fand keine eindeutige Wirkung des Insulins auf den erhöhten Blutzucker bei avitaminotischen Tauben im Krampfstadium, während Vitamin B-Komplex eine deutliche Senkung des Blutzuckers hervorrief. Kauffmann und Cozla sowie Collazo und Bayo stellten dagegen eine deutliche Senkung des Blutzuckers fest, wobei jedoch das Fortschreiten der Avitaminose nicht verhindert wurde. Collazo und Bayo sahen daneben die Glykogenverarmung von Leber und Muskel unter Insulingaben verschwinden, ohne daß die Avitaminose zum Stillstand kam. Otero berichtet über ähnliche Ergebnisse.

Bei B-Komplex avitaminotischen Tauben wirkt Insulin auf Blutzucker und Glykogen wie B-Komplex-Zufuhr. Der einzige Unterschied besteht darin, daß bei Insulinzufuhr trotz Regelung des Zuckerstoffwechsels das Krankheitsbild des B-Komplex-Mangels nicht verändert wird.

Wirkung von Vitamin B-Komplex bzw. B 1-Ueberschuß auf den Zuckerstoffwechsel bei normaler Ernährung.

Wirkung auf den Blutzucker und das Glykogen.

Mima verfütterte normal ernährten Ratten 3—4 Wochen lang täglich je 2,0, 1,0 oder 0,5 ccm Oryzaninlösung. Er fand den Blutzucker bei einem Teil der Tiere unverändert, bei einem Teil anfangs leicht vermehrt, später leicht vermindert. Der Glykogengehalt in der Leber war in allen Fällen erhöht, am deutlichsten bei der Zufuhr geringerer Mengen (0,5 ccm). Okamoto führte ähnliche Versuche an Kaninchen durch. Der Blutzucker fiel anfangs deutlich ab, um nach 3—5 Wochen zum Ausgangswert zurückzukehren. Labbé, Nepveux und Gringoire verabreichten normal ernährten Kaninchen 1 Monat lang täglich 15 g eines Vitamin

B-Komplex haltigen Präparates per os. In 100 g Leber finden sie durchschnittlich 5,05 g Glykogen, während die Kontrolltiere (ohne Vitamin B-Komplex-Zufuhr) durchschnittlich nur 2,14 g Glykogen aufwiesen.

Nach den Versuchen von Mima mit Oryzanin kann man schließen, daß die Wirkung des Vitamins B-Komplex auf den Zuckerstoffwechsel weitgehend von der Dosierung abhängig ist, und zwar in der Richtung, daß der Glykogengehalt in der Leber um so höher ist, je weniger Vitamin B-Komplex zugeführt wird.

Zuckerstoffwechsel bei gleichzeitigem Ueberschuß von Vitamin B-Komplex bzw. Vitamin B 1 plus Glukose.

Die ersten Untersuchungen stammen von Bickel und Collazo. Normal ernährte Kaninchen erhielten pro 100 g Gewicht 1 ccm 50prozentige Traubenzuckerlösung intragastral + 6 Hefekonzentratpillen (Vitamin B-Komplex). Sie stellten danach in der Leber 17,83% Glykogen und im Muskel 2,3% Glykogen fest, was gegenüber normal ernährten Tieren eine Steigerung um das Fünffache bedeutete.

Lajos verabreichte sonst normal ernährten Ratten, die 24 Stunden gehungert hatten, Glukose und Vitamin B 1 intraperitoneal. Es zeigte sich eine bedeutende Zunahme an Leber und Muskelglykogen, dagegen sank der Blutzucker ab, jedoch nicht so ausgeprägt wie nach Insulinbehandlung. Aus diesen Ergebnissen schloß er, daß Vitamin B 1-Insulin ähnliche Wirkung hat.

Einleitung zu unseren Versuchen.

Fast alle bisher gemachten Untersuchungen über Beziehung des Vitamins B 1 zum Kohlehydratstoffwechsel erlauben deshalb keine beweiskräftigen Schlüsse, weil sie unter keinem einheitlichen Vitamin B 1-Stoff unternommen wurden. Aus den angeführten Literaturangaben geht jedoch eindeutig hervor, daß zwischen Vitamin B 1 und Zuckerstoffwechsel enge Beziehungen bestehen. Ueber die Wirkungsweise des Vitamins B 1 herrscht jedoch keine volle Klarheit. In letzter Zeit wurde besonders die insulinähnliche Wirkung von Vitamin B 1 betont. Die Untersuchungen über den Einfluß des Vitamins B 1 auf den Kohlehydratstoffwechsel begegnen deswegen so großen Schwierigkeiten, weil die einzelnen Tierarten auf Vitamin B 1 verschieden ansprechen, ja sogar in derselben Tierart je nach dem Zeitpunkt der Untersuchung unterschiedliche Ergebnisse gefunden werden. Auch die Zusammensetzung der Nahrung ist wesentlich, und zwar besonders bezüglich der Kohlehydrate und Fette, die auf Vitamin B 1 einen bedeutenden Einfluß ausüben. Weiterhin spielt die Dosierung von Vitamin B 1 eine wichtige Rolle.

Wir waren dank des Entgegenkommens der Firma Merck in der Lage, Untersuchungen mit dem erst kürzlich von Williams und Waterman in kristallinischer Form hergestellten B-Vitamin anzustellen. Um möglichst eindeutige Ergebnisse über den Einfluß von Vitamin B 1 auf den Zuckerstoffwechsel zu erhalten, trafen wir folgende Versuchsanordnung:

Eigene Versuche.

Es wurden weiße Ratten desselben Wurfes (9 Männchen, 7 Weibchen) verwendet. Die Tiere waren am Beginn des Versuches 70 Tage alt. Die Versuchsdauer belief sich auf 44 Tage. Männchen und Weibchen wurden getrennt voneinander gehalten und bekamen täglich die gleiche Nahrung. Die Ratten 1—6 erhielten zur gewöhnlichen Nahrung täglich 2 g 70prozentige Glukose in Form von Dextropur mit der Magensonde und 0,1 ccm einer Lösung kristallinischen Vitamin B 1-Chlorhydrates, subkutan. Die Tiere 7—11 bekamen nur 2 g 70prozentige Glukose täglich. Die übrigen Ratten blieben bei ihrer Normalkost. Das Durchschnittsgewicht der Männchen betrug am Anfang des Versuches 110 g, das der Weibchen 97 g. Am Ende wogen die Tiere 1—3 162 g, die Tiere 4—6 137 g, die Tiere 7—9 160 g, Tier 10 und 11 139,5 g und Tiere 12—14 146 g. Tiere 14—16 wurden nicht gewogen. Nach Abschluß des Versuches wurden die Ratten getötet und Wasser und Fett in Muskel und Glykogen in Leber-, Herz- und Skelettmuskel bestimmt.

Bestimmungsmethoden.

1. Wasser:

5 g Beinmuskel werden zerkleinert und mit 10 g Sand vermischt, der bis zur Gewichtskonstante in einer Schale geglüht war. Dann werden einige Tropfen Alkohol zugegeben und wieder gemischt. Hierauf erfolgt Trocknung im Ofen bei 105° solange, bis mehrere Wägungen Gewichtskonstante ergeben.

2. Fett.

3 g Muskel werden zerkleinert mit 10 g Sand in einer Reibeschale zerrieben. Das Gemisch wird in eine Soxhlethülse gebracht und im Soxhletapparat mit Aether 8 Stunden lang ausgezogen. Nach Verdunstung des Aethers wird der Trockenrückstand gewogen bis zur Gewichtskonstante.

3. Glykogen.

0,5 g Organ (Leber, Muskel, Herz) wird mit 2 ccm 60prozentiger KOH aufgeschlossen (45 Minuten). Es wird jetzt 2 ccm Wasser und 3 ccm absoluter Alkohol angegeben und 15 Minuten zentrifugiert. Dann wird die überstehende Flüssigkeit abgegossen und der Rückstand mit je 60prozentigem, 96prozentigem Alkohol und zuletzt mit Aether versetzt und je 10 Minuten zentrifugiert.

Der weiße Bodensatz im Zentrifugenröhrchen, der reines Glykogen darstellt, wird mit H_2SO_4 aufgeschlossen (2½ Stunden). Es wird nun mit 1 N NaOH neutralisiert. Bis dahin verläuft die Bestimmung in einem Zentrifugenröhrchen. Die entstandene Glukoselösung wird mit Wasser auf 100 ccm aufgefüllt. Die Zuckerbestimmung erfolgt nun nach Hagedorn-Jensen. Der gefundene Wert wird auf Glykogen umgerechnet.

Die Versuche sind im einzelnen in tabellarischer Uebersicht wiedergegeben.

Tabellarische Zusammenfassung in Prozent.

	Tier Nr.	Gew.-Zun. nach 44 Tagen	Wasser Muskel	Fett Muskel	Glykogen Leber	Glykogen Herz	Glykogen Muskel
Männl. Ratten: 0,1 ccm Vit. B 1 (Merck) u. 2 g Glukose (Dextropur) tgl. neben Standardkost	1	47	73,05	3,00	2,57	0,040	0,480
	2	56	73,34	2,96	2,56	0,048	0,510
	Doppelbest.		73,66	2,94	2,60	nicht best.	nicht best.
	3	19	73,80	3,04	5,75	0,055	0,770
% Durchschn.		52	73,28	2,97	2,58	0,044	0,495
Weibl. Ratten: siehe oben	4	35	73,30	2,23	2,68	0,030	0,072
	5	42	73,40	3,10	0,72	0,050	0,040
	6	45	72,70	2,14	2,26	0,044	0,410
	Doppelbest.		73,10	2,19	2,33	nicht bestimmt	
% Durchschn.		40	73,10	2,20	2,42	0,041	0,241
Männl. Ratten: 2 g Glukosezusatz tgl. zur Standardkost (ohne Vit. B 1)	7	48	72,76	3,37	3,36	0,046	0,571
	Doppelbest.		72,36	3,31	3,55		
	8	58	72,29	3,70	4,55	0,042	0,400
	9	43	71,60	4,23	3,82	0,044	0,096
% Durchschn.		50	72,15	3,76	3,94	0.044	0,356
Weibl. Ratten: siehe oben	10	42	72,30	3,65	3,76	0,046	0,280
	11	43	71,30	3,10	3,28	0,064	0,190
% Durchschn.		42,5	71,80	3,38	3,55	0,055	0,296
Männl. Ratten: Standardkost allein	12	36	73,53	2,33	2,73	0,046	0,120
	Doppelbest.		73,28	2,27	2,67		
	13		73,10	2,11	3,01	0,047	0,172
	Doppelbest.		73,32	2,18	2,82		
	14		73,20		2,49	0,054	0,420
	Doppelbest.		72,80				
% Durchschn.		36	73,20	2,23	2,74	0,049	0,237
Weibl. Ratten: siehe oben	15		73,80	2,25	1,88	0,049	0,480
	16		73,00	2,51	3,29	0,047	0,400
% Durchschn.			73,40	2,38	2,59	0,048	0,440

Anmerkung:
Tier Nr. 3 blieb bei der Durchschnittsberechnung unberücksichtigt, ebenso
Tier Nr. 5 wegen abnormer Werte.

Zur Kontrolle der erhaltenen Werte für Wasser, Fett und Glykogen wurde eine Reihe von Vergleichsbestimmungen durchgeführt, die nur geringe Schwankungen der gefundenen Zahlen ergaben und damit die Zweckmäßigkeit der angewandten Methoden bestätigen.

Als Durchschnittswerte aus Tabelle I errechnen sich demnach:

	Gewichtszunahme	H_2O Muskel	Fett Muskel	Glykogen		
				Muskel	Herz	Leber
1. Glukose + B 1	52	73,28	2,97	0,495	0,044	2,58
2. Glukose allein	50	72,15	3,76	0,356	0,044	3,94
3. Normal	36	73,20	2,23	0,237	0,049	2,74
1. Glukose + B 1	40	73,10	2,20	0,241	0,041	2,42
2. Glukose allein	42,5	71,80	3,38	0,296	0,055	3,55
3. Normal		73,40	2,38	0,440	0,048	2,59

Um eine bessere Uebersicht zu gewinnen, wird die vorstehende Tabelle in vereinfachter Form wiedergegeben. Kontrolltiere werden als Gruppe K, die Tiere, die Vitamin B 1 + Glukose erhielten, als Gruppe A und diejenigen, die nur Glukose bekamen, als Gruppe B bezeichnet.

Die Werte für den Glykogengehalt von Herz- und Skelettmuskulatur werden nicht berücksichtigt, da der Glykogengehalt des Herzmuskels keine wesentliche Aenderung in den einzelnen Gruppen aufweist und die der Skelettmuskulatur in so weiten Grenzen auch innerhalb der einzelnen Ratten so schwanken, daß sie vorerst unberücksichtigt bleiben.

Versuchs-Gruppe	Fett	H_2O	Glykogen	Gewichtszunahme
A	O	O	O	+
B	+	—	+	+
K	O	O	O	O (36 g)

0 ist gleich normal.
+ ist gleich Erhöhung.
— ist gleich Herabsetzung.

Besprechung und Zusammenfassung der Ergebnisse.

Wenn man die in der Tabelle niedergelegten Versuchsergebnisse überblickt, so ergibt sich folgendes:

1. Die Versuchstiere (die zur gewöhnlichen Nahrung Vitamin B 1 und Glukose erhielten) Gruppe A und Gruppe B (nur Glukose) zeigen zwar die gleiche Gewichtszunahme, jedoch einen bedeutenden Unterschied in der Verteilung von Wasser und Fett im Muskel und einen verschiedenen Gehalt an Leberglykogen. Dieser Unterschied der Gruppe A gegen Gruppe B muß daher auf die Zufuhr von Vitamin B 1 bei Gruppe A zurückgeführt werden.

2. Vergleicht man die Ratten der Gruppe A (Vitamin B 1 + Glukose) mit den normal ernährten der Gruppe K, so ist zu sagen, daß sich die Gruppe A in bezug auf Fett, Wasser und Glykogen wie die normalen Tiere verhält. Die Gewichtszunahme gegenüber den Ratten der Gruppe K kann also nur durch ein schnelleres Wachstum verursacht sein, denn Fett, Wasser und Glykogen sind relativ (prozentual) nicht, dagegen absolut deutlich vermehrt.

3. Die Ratten der Gruppe A (Vitamin B 1 + Glukose) wie die Ratten der Gruppe B (Glukose allein) haben außer gleichen zusätzlichen Glukosemengen zur Nahrung noch eine annähernd gleiche Gewichtszunahme aufzuweisen. Sie unterscheiden sich jedoch wesentlich in der Verteilung von Wasser und Fett im Muskel und von Glykogen in der Leber. Diese Verschiebung in der Gruppe B (Glukose allein) ist durch die Zulage von Glukose ohne gleichzeitige Vitamin B 1-Zufuhr bedingt, das heißt auf einen Vitamin B 1-Mangel zurückzuführen. Bei gleichzeitiger Vitamin B 1 + Glukosezufuhr ergibt sich keine Aenderung im Bezug auf den Wasser-, Fett- und Glykogengehalt gegenüber den Tieren der Gruppe K (Kontrolltiere).

4. Am auffälligsten ist die Herabsetzung des Wassergehaltes bei Gruppe B (Glukose allein), die vielleicht Ausdruck einer durch einen relativen B 1-Mangel bedingten unvollständigen Verbrennung der Kohlehydrate ist. Bekanntlich entsteht bei dem normalen Abbau des Zuckers viel Wasser. Daß tatsächlich der Kohlehydratabbau im Organismus bei Vitamin B 1-Mangel unvollständig ist, beweist die gefundene Anhäufung von Brenztraubensäure, beziehungsweise Milchsäure in Gehirn und Muskel bei Beriberi. Sehr wahrscheinlich ist bei B 1-Mangel der Glykogenabbau gestört, da wir bei relativem B 1-Mangel (siehe auch Abderhalden und Wertheimer) den Glykogengehalt der Leber erhöht gefunden haben. Daraus ist zu schließen, daß die mit normaler Kost zugeführten Vitamin B 1-Mengen bei gleichzeitiger Darreichung größerer Mengen Glukose auf die Dauer nicht ausreichten, um eine vollständige Verbrennung der Glukose herbeizuführen. Die Tiere der Gruppe B (Glukose allein) waren also am Schluß des Versuches B 1 hypovitaminotisch. Diese

Tatsache deckt sich ja auch mit den Ergebnissen vieler Untersucher, die nach erhöhter Zuckerzufuhr einen frühzeitigen Ausbruch der B 1-Avitaminose fanden.

Die Ratten der Gruppe B (Glukose allein) zeigen einen verminderten Wasseranteil, trotzdem sie die gleiche Gewichtszunahme wie die Ratten der Gruppe A (Vitamin B 1 + Glukose) aufweisen. Die von Gruppe B (Glukose allein) erhaltenen Werte zeigen, daß ein erhöhter Fett- und Glykogengehalt vorhanden ist. Also ist hier der Wasserverlust auszugleichen durch den Fett- und Glykogenansatz.

5. Zu der Aufgabe des Vitamens B 1 im Kohlehydratstoffwechsel kann man auf Grund der bereits vorliegenden und unserer eigenen Untersuchungen folgendes sagen:

Die Steigerung des Glykogengehaltes der Leber bei den Ratten, die nur Glukose erhielten (Gruppe B), die also unter einem relativen B 1-Mangel litten, beweist, daß die Hauptwirkung des Vitamins B 1 nicht in einem Aufbau von Glukose zu Glykogen bestehen kann. Das Wesentliche der Vitamin B 1-Wirkung ist in der Verbrennung des Zuckers zu sehen. Wenn B 1 eine insulinähnliche Wirkung hätte, würde bei relativem B 1-Mangel der Anstieg des Glykogengehaltes in der Leber unerklärlich sein. Dafür spricht auch die Tatsache, daß die Darreichung von Vitamin B 1 die Anhäufung von Glykogen in der Leber trotz Zulage großer Mengen Glukose verhindert. Der Kohlehydratstoffwechsel wird durch Vitamin B 1 sozusagen „normalisiert". Besonders wichtig erscheint uns die Verhinderung des nach Glukosezulage beobachteten erhöhten Fettansatzes durch Vitamin B 1, die wir ebenfalls durch eine Normalisierung des Kohlehydratabbaues erklären möchten.

Es sei mir gestattet, Herrn Professor Dr. W. Stepp für die lebenswürdige Ueberlassung des Materials, Herrn Privatdozent Dr. H. Schroeder für die Ueberlassung des Themas, Uebernahme des Referates sowie Durchsicht der Arbeit ergebenst zu danken.

Literaturverzeichnis

Abderhalden E.: Münch. med. Wschr. (1933) I 722—723.

Abderhalden E. und E. Wertheimer: Ueber das Verhalten des Glykogens im Organismus bei Abwesenheit des Vitamin B-Komplexes (insbesondere Vitamin B 1) in der Nahrung. Pflügers Archiv 230, 601—613 (1932).

— Beziehungen des Vitamin B-Komplexes (insbesondere des Vitamin B 1) zum Kohlehydratstoffwechsel. Pflügers Archiv 233, 395—415 (1933).

— Ueber Beziehungen des Vitamin B-Komplexes (insbesondere des Vitamin B 1) zum Kohlehydrathaushalt. Pflügers Archiv 235, 53—59 (1934).

Amantea G.: Ueber die Wirkung des Faktors B und seine Beziehungen zur Inanition. Boll. clin. soc. ital. di biol. sperim, Bd. 2, H. 2, 195 bis 198 (1927).

Bell M. E.: Der Blutzucker bei Vitamin B 1-Mangel. Biochem. Journ. 25, 1755—1768 (1931).

Bickel A. und J. A. Collazo: Wirkung eines Konzentrationsproduktes von obergäriger Hefe auf den Zuckerstoffwechsel des Kaninchens. Biochem. Zeitschr. 221, Heft 1—3, 295—303 (1930).

Bierry H. et M. Kollmann: Ueber die Wirkungsweise des Vitamin B. Cp. hebdom. des séances de l'acad. des sciences, Paris, Bd. 186/16, 1062—1064 (1927).

Bierry H. et F. Rathery: Vitamin B und Zuckerstoffwechsel. C. r. Soc. Biol., Paris, 545—546 (1933).

Burack E. and G. R. Cowgill: Die Glykosetoleranz bei Mangel an undifferenziertem Vitamin B. Journ. of biol. chem., 96, 685—696 (1932).

Collazo J. A. und C. Funk: Der Stoffwechsel des Vitamin B als Bestandteil der Nahrung und seine Ausscheidung bei der Taube. Med. doswiadezalna i spoleczna, Bd. II, H. 5/6, 359—366 (1924).

Collazo J. A. und C. P. Sunner Bayo: Wirkung des Vitamin B 2 auf den Kohlehydratstoffwechsel und die Reoxydation der Gewebe. Rev. mèd. Barcelona 16, 99—119 (1931).

— Ueber die Wirkung der B-Vitamine und des Insulins auf den Kohlehydratstoffwechsel bei Mangel an B-Vitamin. Biochem. Zeitschr., 238, 335—350 (1931).

— Einfluß des Vitamin B 2 auf den Kohlehydratstoffwechsel. Biochem. Zeitschr. 250, 89—108 (1932).

Campanacci D. ed J. Ricci: Vergleich der Vitamin B 2-Wirkung und von Schwefelpräparaten auf den Kohlehydratstoffwechsel. Giorn. clin. med. 14, 22—25 (1933).

Drummond J. C. and G. F. Marrian. Die Beziehungen zwischen Vitamin B und den Oxydationsvorgängen im Gewebe. Biochem. Journ. Bd. 20, Nr. 6, 1229—1255 (1926).

Eggleton Ph. und L. Groß: Bemerkungen über den Blutzuckerspiegel bei Ratten mit vollwertiger und Vitamin B freier Nahrung. Biochem. Journ. Bd. 19, Nr. 4, 633—637 (1925).

Evans H. M. und E. A. Murphy: Die Wirksamkeit einiger natürlicher Fette hinsichtlich der Vitamin B 1 sparenden Rolle. Journ. of biol. Chem. 107, 439—442 (1934).

Evans H. M. und Lepkovsky: Ueber einige Beziehungen des Vitamin B zum Fett und Kohlehydratstoffwechsel. Americ. Journ.-Phys. 90, 340 (1929).

— Sparende Wirkung von Fett auf den Bedarf an antineuritischem Vitamin B. Journ. of biol. Chem. 83, 269—287 (1929) und Journ. of biol. Chem. 99, 235—236 (1932).

Fischer H. F.: Der Zuckergehalt des Blutes bei der experimentellen Beri-Beri der Vögel. Dissertation 1925, Amsterdam.

Gal G.: Die Störung der Resorption bei Mangel an Vitamin B. Biochem. Zeitschr. 225, 286—294 (1930).

Gudjansson Sk. V. und A. M. With: Versuche an Ratten unter Kohlehydrat- und B-Vitamin freier Kost. Hosp. Aid. 1930, II, 733—737.

Guha, Bires Chandra: Die physiologische Wirkung von Vitamin B 1. Biochem. Journ. 25, 1367—1384 (1931).

Janoskaja B.: Einfluß der Kohlehydrate auf die Entwicklung der polyneuritischen Avitaminose bei Tauben. Biochem. Zeitschr. 238, 125—130.

Jonata, Roberto: Vitamin B und Mechanismus der Zuckerregulation. Giorn. clin. med. 12, 459—498 (1931).

Labbé M. F. Mepreux et J. D. Gringoire: Ueber den Einfluß der Vitamine B auf den Gehalt der Kaninchenleber an Glykogen und Glutathion. C. r. Soc. Biol. Paris 113, 152—154 (1933).

Lecoq: Wirken Fette kohlehydratsparend? C. r. Acad. Sciences, Paris 195, 827—829 (1932).

Lepkovsky, Samuel, Clarence Wood and H. M. Evans: Glykose-Toleranz bei Avitaminose infolge Mangels an antineuritischem Vitamin. J. of Biol. Chem. 87, 239—250 (1930).

Marrian G. F., L. C. Baker, J. C. Drummond and H. Woollard: Beziehungen zwischen Vitamin B-Mangel und Mangel an Nahrung bei Tauben. Biochem. Journ. 21, Nr. 6, 1336—1348 (1927).

Nitzescu J. J. et Gr. Benetato: Glykosebelastungsprobe (K. H.-Toleranzuntersuchung) bei Vitamin B-frei ernährten Tauben. C. r. Soc. Biol. Paris 107, 375—377 (1931).

Mima T.: Ueber den Einfluß von überschüssigem Vitamin B auf den Zuckerstoffwechsel bei Ratten. Fol. endocrin. jap. 5, 17—18 (1929).

Overbeck G. A. und H. G. K. Westenbrink: Einfluß der B-Vitamine auf den Kohlehydratstoffwechsel. Nederl. Fijdschr. Geneesk 596—598 (1933).

Otero, Maria, Julia: Wirkung des Insulins bei Hypovitaminosis B. Clin. med. 11, 206—215 (1930).

Pilcher J. D. and T. Sollmann: Speicherung von Vitamin B bei Tauben. Journ. of pharmakol. a. exper. therap. Bd. 25, Nr. 2, 415 (1925).

Randoin: Verschiedene Wirkung der Kohlehydrate auf den Bedarf an Vitamin B. C. r. Biol. Paris 108, 1041—1043 (1931).

Randoin L. et R. Lecoq: Der Einfluß der Natur der Nahrungsmittel auf die Auslösung akuter, rezidivierender oder chronischer polyneuritischer Zustände, die trotz der Anwesenheit von Hefe oder Hefeextrakten ausgebrochen sind. Cpt. rend. hebdom. des séance de l'acad. des science, Bd. 185/20, 1068—1070 (1927).

— Ueber den wechselnden Wert des Verhältnisses B-Vitamin zu Kohlehydrat in der Nahrung. C. r. Soc. Biol. Paris 108/1041—1043 (1931).

Randoin L. et E. Lelesz: Aenderungen des Blutzuckers und des Glykogengehaltes der Leber bei normal- und B-frei ernäherter Tauben. Cpt. rend. hébdom. d. seanc. de l'acad. d. science, Bd. 180, Nr. 18, 1366—1368 (1925).

Randoin L. et H. Simonnet: Beziehungen zwischen Bedarf an Vitamin B und Kohlehydrat. Cpt. rend. hébdom. d. seanc. de l'acad. d. science, Bd. 179, Nr. 15, 700—703 (1924).

Rose W. B. Ch. J. Stucky and L. B. Mendel: Untersuchungen über die Physiologie Vitamin B-arm ernährter Ratten. Americ. Journ. Physiol. 91, 520—530 (1930).
Schneider P.: Einfluß des Insulins auf die Glykogenbildung der Leber. Ann. d'anat.-pathol.-med.-chir., Bd. 2, Nr. 6, 513—526 (1925).
Sure Barnett und M. E. Smith: Der Einfluß von Vitamin B-Mangel auf den Kohlehydratstoffwechsel. Americ. Journ. Phys. 90, 535 (1930) und Journ. of biol. Chem. 82, 307—315 (1929).
— Spezifische Wirkung des Vitamin B auf Wachstum und Fettumsatz. J. americ. med. Assoc. 97, 301—302 (1931).
— Die spezifische Wachstumswirkung des Vitamin B. Journ. Nutrit. 5, 155—162 (1932).
Shimazono J.: Avitaminose und Beri-Beri. Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilkunde 39 (1931).
Stepp W., J. Kühnau und H. Schröder: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1936.
Tscherkes L.: Zur Charakteristik der Avitaminosen. Journal eksperimentalnoj biologii i mediciny, Jhrg. 1925, Nr. 1, 97—110.
Tscherkes L.: Studien über B-Avitaminose. Biochem. Zeitschr. 107, Heft 1—3, 203—220 (1926).
Westenbrink G. H. K.: Vitamin B 1 und Leberglykogen. Arch. néerl. Physiol. 18, 429—445 (1935).
Westenbrink H. G. K.: Vitamin B 1-sparende Wirkung des Fettes. Nederl. Tijdschr. Geneesk, 3726 (1933).
Wipple and Church: Eine neue Rolle für Vitamin B 1. Science Supplement, 1936, 83, 2153, II.

Lebenslauf

Ich, Hyman Schneider, wurde am 9. September 1907 in New York City, New York U.S.A., geboren. Nach meiner Public-School-Ausbildung besuchte ich die High-School in New York City, wo ich im Juni 1924 mein Diploma erworben habe. Von 1924 bis 1929 setzte ich mein Studium an dem College of the City of New York fort, wo ich die Bachelor of Sainer Degree erwarb. Von 1929 bis 1930 erweiterte ich an der Columbia Universität meine Ausbildung in Chemie, in welchem Fach ich meine Master of Arts Degree erwarb. Im April 1932 immatrikulierte ich mich an der Universität München in der Medizinischen Fakultät, wo ich das ganze medizinische Studium vollendete. Im Februar 1934 bestand ich das Physikum. Nach Abschluß meines Doktorexamens will ich anschließend mein Staatsexamen in U.S.A. machen.